

Le président

Nos réf. :

Paris, le 17 avril 2021

Monsieur le Directeur Général, cher Jérôme,

Par courriel en date du 12 avril 2021, vous avez saisi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) afin de mener des travaux visant à :

- 1- recueillir des informations sur les mécanismes en cause dans les phénomènes de thrombose pouvant être rencontrés après l'administration de vaccins à adénovirus en général, en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'Agence de la biomédecine, mais également des spécialistes dans le domaine de l'immunologie, de la pathologie cardiovasculaire et de l'hémostase ;
- 2- recueillir des informations, auprès des pays ayant utilisé ce type de vaccin, sur la fréquence des événements de ce type, la réalisation de greffes à partir de patients ayant présenté de telles pathologies et les mesures mises en place afin de sécuriser les greffes ;
- 3- proposer des éléments de surveillance, de diagnostic biologique, histologique, radiologique et d'éventuelles recommandations thérapeutiques visant à sécuriser la transplantation en amont chez le donneur, lors du prélèvement et après la greffe chez le receveur ;
- 4- définir un risque ou des recommandations de sécurité concernant la vaccination par un vaccin à adénovirus et en particulier le délai entre celle-ci et le prélèvement, pour les donneurs d'organes vivants, ou les donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH), chez qui sont administrés des facteurs de croissance de la lignée granuleuse pouvant entraîner une hyper-coagulation ;
- 5- enfin et plus largement, faire des propositions pour l'allocation des greffons en fonction du rapport bénéfice-risque, en tenant compte des situations cliniques et des éléments paracliniques recueillis.

Pour répondre à cette saisine, le HCSP a activé le groupe de travail « Sécurité des produits du corps humain » (SECPROCH) qui s'est réuni en urgence le 16 avril 2021 en présence des experts extérieurs suivants spécialistes dans le domaine de l'immunologie et de l'hémostase :

- Pr. Joseph Emmerich, spécialiste en médecine vasculaire, Hôpital Saint Joseph, Paris
- Dr Cécile Lavenu-Bombled, spécialiste en hémato-biologie, Hôpital Bicêtre, Paris
- Pr. Mathieu Mahévas, spécialiste en immunologie, Hôpital Henri Mondor, Paris
- Pr. Patrick Mismetti, spécialiste en pathologie vasculaire et pharmacologie, Hôpital de Saint-Etienne
- Pr. David Smadja, spécialiste en hémato-biologie, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

**Monsieur Jérôme Salomon
Directeur général de la santé
Ministère des solidarités & de la santé
14 avenue Duquesne
75350 PARIS 07 SP**

En accord avec vos services, le HCSP a proposé de rendre dans un premier temps un avis provisoire portant spécifiquement sur les points 3, 4 et 5 ci-dessus de la saisine.

Un avis plus détaillé du HCSP, avec une revue des phénomènes de thrombose pouvant être rencontrés après l'administration de vaccins à vecteur viral utilisant un adénovirus et de leur fréquence ainsi que des recommandations de sécurisation autour de greffons issus de donneurs vaccinés par ces vaccins, vous parviendra pour le vendredi 23 avril 2021.

Le HCSP a pris en compte les points suivants :

- Les accidents thromboemboliques constituent une cause fréquente de mort encéphalique pouvant conduire à des prélèvements d'organes.
- Des effets indésirables graves à type de thrombose pouvant conduire à un décès ont été rapportés suite à une vaccination anti-SARS-CoV-2 par des vaccins à vecteur viral utilisant un adénovirus de chimpanzé non répliatif pour le vaccin Vaxzevria[®], Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant]) et un adénovirus type 26 humain non répliatif pour le vaccin de Janssen. Une partie de ces cas correspond à des activations des plaquettes simulant une thrombose induite par l'héparine (TIH) pouvant conduire à une thrombopénie majeure et à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Il existe habituellement la présence d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaires (Ac anti-PF4). Cette dernière complication survient 6 à 17 jours (moyenne : 9 jours) après la vaccination. Un lien de causalité semble établi entre cette pathologie et une vaccination récente par un vaccin anti-SARS-CoV-2 à vecteur viral utilisant un adénovirus non répliatif. Il s'agit d'un événement rare (au 16 mars 2021, moins de 70 cas mortels identifiés dans le monde par l'OMS pour plusieurs millions de personnes vaccinées avec le vaccin d'Astra-Zeneca). Au 18 mars 2021, 29 cas ont été notifiés en France pour plus de 1 430 000 injections.
- La survenue d'une CIVD avec défaillance multi-viscérale quelle que soit son origine conduit à la formation de microthrombi multiples au niveau des vaisseaux des différents organes, ce qui constitue une contre-indication à la greffe d'organes. En revanche, il n'existe pas de risque de transmission au receveur d'auto-anticorps ou de maladie pro-coagulante pouvant conduire à la survenue secondaire de thromboses chez lui.
- Les greffes de CSH, qui nécessitent par ailleurs l'administration de facteurs de croissance de la lignée granuleuse pouvant entraîner une hyper coagulation, sont susceptibles de transmettre les pathologies auto-immunes du donneur au receveur, ce qui justifie la contre-indication des greffes de CSH à partir de sujets porteurs connus de ce type de pathologies. Néanmoins, ce risque est négligeable chez un donneur de CSH en bonne santé et notamment sans anomalie de la coagulation (nombre de plaquettes, taux de prothrombine,...), même s'il a été vacciné récemment par un vaccin anti-SARS-CoV-2 à vecteur viral utilisant un adénovirus non répliatif.

Considérant :

- la rareté des CIVD TIH-like suite à une vaccination anti-SARS-CoV-2 par un vaccin à vecteur viral utilisant un adénovirus non répliatif,
- la possibilité d'identifier par des critères clinico-biologiques simples ce type de complications chez les donneurs (absence de fonctionnalité des organes, présence de marqueurs biologiques de CIVD, thrombopénie, présence éventuelle d'anticorps anti-PF4),

- la nécessité de maintenir l'activité de greffe d'organes de tissus et de CSH, bien impactée par la crise sanitaire liée au Covid-19, compte tenu du rapport bénéfice-risque très favorable pour les receveurs et de la pénurie de greffons,

le HCSP recommande la conduite à tenir suivante chez les donneurs d'organes, de tissus ou de CSH vaccinés depuis moins d'un mois par un vaccin anti-SARS-CoV-2 à vecteur viral utilisant un adénovirus non répliatif :

- pour les potentiels donneurs d'organes ou de tissus décédés :

- réalisation d'un bilan comportant notamment une évaluation de la fonctionnalité des organes vitaux (présence ou non de défaillance multi-viscérale) et de la coagulation (présence ou non de CIVD) ;
- réalisation, si possible et disponible rapidement, d'un dosage des anticorps anti-PF4 par la technique ELISA ;
- maintien de l'indication de greffe si les organes sont fonctionnels, s'il n'existe pas de CIVD et si la détection d'anticorps anti-PF4 est négative (en cas de dosage rapide) ; dans ce cas, le receveur ne nécessite pas de suivi particulier en plus du suivi clinico-biologique habituel ;
- contre-indication de la greffe si au moins un des trois critères suivants est observé : défaillance multi-organes, stigmates de CIVD, anticorps anti-PF4 positifs.

- pour les potentiels donneurs d'organes ou de tissus ou de CSH vivants :

- aucune contre-indication à la greffe sous réserve que le donneur soit en bonne santé et présente notamment un bilan normal de coagulation sanguine (taux de plaquettes, taux de prothrombine) ;
- un donneur récemment vacciné par un vaccin anti-SARS-CoV-2 à vecteur viral utilisant un adénovirus non répliatif ne doit pas être récusé si une indication urgente de greffe est prononcée ; en revanche, il est fortement déconseillé de débiter un cycle de vaccination chez un sujet recruté pour un don d'organe ou de CSH.

Cet avis provisoire sera complété et explicité par un avis définitif sur les thromboses après l'administration de vaccins à vecteur viral utilisant un adénovirus non répliatif et sur des recommandations de sécurisation des greffons issus de donneurs vaccinés par ce type de vaccins.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur Général de la Santé, cher Jérôme, à l'expression de mes salutations distinguées.

Pr Franck CHAUVIN

